

10/526 572

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. März 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/022586 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12P 1/04**,
C07K 5/078, C12R 1/01, A61K 38/05, C12N 1/20

(74) Anwälte: **BOETERS, Hans, D.** usw.; Boeters & Lieck,
Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009780

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. September 2003 (03.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 41 152.2 5. September 2002 (05.09.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF)** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HOEFLE, Gerhard** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE). **MUELLER, Rolf** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE). **SASSE, Florenz** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE). **SANDMANN, Axel** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE). **BLOECKER, Helmut** [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. November 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TUBULYSIN BIOSYNTHESIS GENE

(54) Bezeichnung: TUBULYSIN-BIOSYNTHESE-GENE

(57) Abstract: The invention relates to an ss-DNA molecule, a ds-DNA molecule, an RNA, a vector, the use of the same, and a cell, especially for expressing tubulysin genes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein ss-DNA-Molekül, ein ds-DNA-Molekül, eine RNA, einen Vektor, dessen Verwendung sowie eine Zelle, insbesondere zur Expression von Tubulysin-Genen.



WO 2004/022586 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP 03/09780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P1/04 C07K5/078 C12R1/01 A61K38/05 C12N1/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, Sequence Search, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SASSE F ET AL: "TUBULYSINS, NEW CYTOSTATIC PEPTIDES FROM MYXOBACTERIA ACTING ON MICROTUBULI PRODUCTION, ISOLATION, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES"</p> <p>JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 53, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 879-885, XP009014740</p> <p>ISSN: 0021-8820</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2004

Date of mailing of the international search report

12. 08. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meyer, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

EP 03/09780

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SOSIO M ET AL: "ARTIFICIAL CHROMOSOMES FOR ANTIBIOTIC-PRODUCING ACTINOMYCETES" NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING, US, vol. 18, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 343-345, XP001180029 ISSN: 1087-0156 abstract -----	1-18
A	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31 October 2001 (2001-10-31) the whole document -----	1-18
A	REICHENBACH H: "MYXOBACTERIA, PRODUCERS OF NOVEL BIOACTIVE SUBSTANCES" JOURNAL OF INDUSTRIAL MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, BASINGSTOKE, GB, vol. 27, no. 3, 2001, pages 149-156, XP009027664 ISSN: 1367-5435 the whole document -----	1-18
A	DE 196 38 870 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 26 March 1998 (1998-03-26) the whole document -----	1-18
A	REICHENBACH UND HÖFLE IN GRABLEY, SUSANNE; THIERICKE, RALF (EDS.): "Drug Discovery from Nature" 1999, SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG NEW YORK, XP0001180562 ISBN: 3-540-64844-5 Chapter 9 mainly 9.10 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/09780

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18 (partially)

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II

See supplemental sheet.

Box II, 4

1-18 (in part)

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

Inventions 1-59:

- no. 1: claims 1-18 (in part) tubulysin-biosynthesis cluster;
- nos 2-17: claims 1-18 (in part) ssDNA molecule with ORF1-16;
- nos. 18-24: claims 1-18 (in part) ssDNA molecule with TubA, B, C, D, E, F, or Z and their corresponding domains;
- nos 25-59: claims 19-32 (in part) polypeptides defined by Seq. ID No. 2-17, 19-32, 34, 35, 36 or 38.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
EP 03/09780

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 10008089	A	31-10-2001	DE	10008089 A1	31-10-2001
DE 19638870	A	26-03-1998	DE	19638870 A1	26-03-1998
			AU	4555097 A	17-04-1998
			WO	9813375 A1	02-04-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P1/04 C07K5/078 C12R1/01 A61K38/05 C12N1/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, Sequence Search, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SASSE F ET AL: "TUBULYSINS, NEW CYTOSTATIC PEPTIDES FROM MYXOBACTERIA ACTING ON MICROTUBULI PRODUCTION, ISOLATION, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES"</p> <p>JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 53, Nr. 9, September 2000 (2000-09), Seiten 879-885, XP009014740</p> <p>ISSN: 0021-8820</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt wird, oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. April 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12. 08. 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Meyer, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SOSIO M ET AL: "ARTIFICIAL CHROMOSOMES FOR ANTIBIOTIC-PRODUCING ACTINOMYCETES" NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING, US, Bd. 18, Nr. 3, März 2000 (2000-03), Seiten 343-345, XP001180029 ISSN: 1087-0156 Zusammenfassung -----	1-18
A	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31. Oktober 2001 (2001-10-31) das ganze Dokument -----	1-18
A	REICHENBACH H: "MYXOBACTERIA, PRODUCERS OF NOVEL BIOACTIVE SUBSTANCES" JOURNAL OF INDUSTRIAL MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, BASINGSTOKE, GB, Bd. 27, Nr. 3, 2001, Seiten 149-156, XP009027664 ISSN: 1367-5435 das ganze Dokument -----	1-18
A	DE 196 38 870 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 26. März 1998 (1998-03-26) das ganze Dokument -----	1-18
A	REICHENBACH UND HÖFLE IN GRABLEY, SUSANNE; THIERICKE, RALF (EDS.): "Drug Discovery from Nature" 1999, SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG NEW-YORK, XP0001180562 ISBN: 3-540-64844-5 Chapter 9 mainly 9.10 -----	1-18

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-18 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

Erfindungen 1-59

Nr. 1: Ansprüche 1-18 (teilweise) TUBULYSIN-Biosynthese Cluster

Nr. 2-17: Ansprüche 1-18 (teilweise) ss-DNA-Molekül mit ORF1-16

Nr. 18-24: Ansprüche 1-18 (teilweise) ss-DNA-Molekül mit TubA, B, C, D, E, F oder Z und deren entsprechenden Domänen

Nr. 25-59: Ansprüche 19-32 (teilweise) Polypeptide, die durch die Seq ID NO: 2-17, 19-32, 34, 35, 36 oder 38 definiert sind

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 03/09780

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10008089	A	31-10-2001	DE	10008089 A1	31-10-2001
DE 19638870	A	26-03-1998	DE	19638870 A1	26-03-1998
			AU	4555097 A	17-04-1998
			WO	9813375 A1	02-04-1998